



Феномен мини-пубертата: клинический случай

Л.Б. Егорян, А.В. Витебская, Л.С. Старостина

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

Цель статьи: представить клинический случай мини-пубертата с выраженными проявлениями и описать ход дифференциальной диагностики этого феномена и различных патологических состояний со схожей клинической картиной.

Основные положения. Представлен редкий клинический случай мини-пубертата у мальчика в возрасте 3 месяцев. При осмотре зарегистрирован объем тестикул 6 мл по орхидометру Прадера (при норме менее 4 мл до наступления периода полового созревания). При повторном осмотре в возрасте 6 месяцев (в норме к данному возрасту завершается период мини-пубертата) выявлено уменьшение объема тестикул до 4 мл слева и 5 мл справа, что расценено как разрешение мини-пубертата.

Проведена дифференциальная диагностика: исключены опухоли гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, гонад (нормальный уровень гормонов, отсутствие прогрессирования полового созревания), синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (отсутствие пигментных пятен и прогрессирования полового созревания), тестотоксикоз (отсутствие прогрессирования полового созревания, опережения костного возраста и повышения уровня тестостерона в возрасте 1 года), врожденная дисфункция коры надпочечников (нормальный уровень 17-гидроксипрогестерона), гипотиреоз (нормальный уровень тиреотропного гормона, отсутствие задержки психомоторного и физического развития).

Заключение. Феномен мини-пубертата рассматривается как физиологическая норма развития половой системы мальчика. Алгоритм обследования при подозрении на мини-пубертат включает осмотр, оценку полового созревания по Таннеру (в том числе оценку размера тестикул), наблюдение в динамике (повторный осмотр в 6 месяцев). Так как прогрессирование полового созревания в рассмотренном случае не наблюдалось, дополнительные методы обследования не требовались. Гормональное исследование в возрасте 1 года было проведено, чтобы подтвердить завершение периода мини-пубертата.

Ключевые слова: мини-пубертат, преждевременное половое созревание, мальчики, увеличение тестикул, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, тестотоксикоз, врожденная дисфункция коры надпочечников.

Вклад авторов: Егорян Л.Б. — наблюдение и обследование пациента, анализ и интерпретация данных, обзор публикаций по теме статьи; Витебская А.В. — наблюдение и обследование пациента, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Старостина Л.С. — наблюдение и обследование пациента, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Егорян Л.Б., Витебская А.В., Старостина Л.С. Феномен мини-пубертата: клинический случай. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 30–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-30-33



Minipuberty: A Clinical Case

L.B. Egoryan, A.V. Vitebskaya, L.S. Starostina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 19 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russian Federation 119881

Objective of the Paper: To present a clinical case of a patient with significant signs of minipuberty and describe an algorithm for differential diagnosis between this phenomenon and various disorders with similar clinical manifestations.

Key Points: This paper describes a rare clinical case of minipuberty in a three-month-old boy. At the first examination the testicular volume, as measured by Prader orchidometer, was 6 mL (normal value <4 mL for prepubertal boys). A second examination, at the age of 6 months (by which time minipuberty has normally ended), found that testicular volume had decreased to 4 mL on the left and 5 mL on the right, which was evaluated as resolution of minipuberty.

Differential diagnosis ruled out the following disorders: pituitary, hypothalamic, adrenal, and testicular tumors (normal hormone levels and the absence of signs of progressing puberty), McCune-Albright-Braitsev syndrome (absence of cafe-au-lait spots or signs of progressing puberty), testotoxicosis (absence of signs of progressing puberty, advanced osseous maturation, or elevated testosterone levels at the age of one year), congenital dysfunction of the adrenal cortex (normal 17-hydroxyprogesterone levels), and hypothyroidism (normal thyroid-stimulating hormone levels and non-delayed psychomotor and physical development).

Conclusion: Minipuberty is viewed as a variant of the normal physiological development of the male reproductive system. The diagnostic algorithm for suspected minipuberty includes physical examination, assessment of pubertal development using the Tanner scale (including measurement of testicular size), and monitoring (second examination at six months of age). Since the boy did not have any signs of progressing puberty, no additional examinations were required. Hormone levels were measured at the age of one to confirm that the period of minipuberty had ended.

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6977-0200. E-mail: dr.vitebskaya@mail.ru

Егорян Лидия Борисовна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. E-mail: legoryan@yandex.ru

Старостина Лада Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119881, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19. eLIBRARY.RU SPIN: 6977-0200. E-mail: starostina-ls@yandex.ru

Keywords: minipuberty, precocious puberty, boys, testicular enlargement, McCune-Albright-Braitsev syndrome, testotoxicosis, congenital dysfunction of the adrenal cortex.

Contribution: Egoryan, L.B. was responsible for observation and examination of the patient, analysis and interpretation of the data, and review of relevant publications. Vitebskaya, A.V. participated in observation and examination of the patient and analysis and interpretation of data, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Starostina, L.S. contributed to observation and examination of the patient and approved the final version of the manuscript submitted for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Egoryan L.B., Vitebskaya A.V., Starostina L.S. Minipuberty: A Clinical Case. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 30–33. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-30-33

Активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы мальчика, проявляющаяся повышением секреции половых гормонов и развитием половых желез, наблюдается в эмбриональном периоде, в первые 6 месяцев жизни и в период полового созревания (пубертата), начинающийся у мальчиков с 9–14 лет [1].

Транзиторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в постнатальном периоде получила название мини-пубертата. Эта фаза проявляется у мальчиков увеличением объема тестикул и размера полового члена, а также ростом уровней гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), тестостерона, ингибина В и антимюллерова гормона с достижением максимума ко 2–3-му месяцу жизни [2].

Активная выработка ЛГ в первые месяцы жизни мальчика приводит к интенсивной продукции тестостерона (в 3-й месяц жизни наблюдается наибольшая его концентрация в крови, а к 6–9-му месяцу она снижается до практически неопределяемых значений). Это способствует постнатальной дифференцировке клеток Лейдига и формированию популяции взрослых клеток [3, 4].

ФСГ стимулирует развитие и пролиферацию клеток Сертоли, секрецию антимюллерова гормона и ингибина В, что является ключевым фактором, определяющим конечный объем гонад и состояние сперматогенеза в будущем [3].

К концу 1-го полугодия жизни уровни репродуктивных гормонов постепенно снижаются до неопределяемых значений вплоть до наступления периода полового созревания. Исключение составляет антимюллеров гормон, высокий уровень которого сохраняется в течение всего препубертатного периода [3].

Активность течения мини-пубертата определяет состояние репродуктивной функции будущего мужчины [2]. Актуальность данной темы побуждает рассмотреть течение мини-пубертата в норме, а также особенности дифференциальной диагностики мини-пубертата и различных патологических состояний, которые могут иметь схожие проявления.

Цель статьи — представить клинический случай мини-пубертата с выраженными проявлениями и описать ход дифференциальной диагностики этого феномена и различных патологических состояний со схожей клинической картиной.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В Университетской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» был осмотрен мальчик в возрасте 3 месяцев с опережающими норму антропометрическими показателями. У родителей ребенка получено разрешение на публикацию данных.

Ребенок от второй физиологически протекавшей беременности, самостоятельных срочных родов с головным предлежанием. Длина (52 см) и масса тела (3300 г) при рождении соответствовали среднепопуляционным значениям.

Результат неонатального скрининга на наличие врожденных заболеваний отрицательный.

При осмотре в возрасте 3 месяцев рост мальчика составлял 68 см (высокорослость, +3,18 SD; в норме от –2,00 до +2,00), масса тела — 9 кг (ближе к верхней границе нормы, ИМТ = 19,5 кг/м², +1,80 SD). На момент осмотра ребенок находился на грудном вскармливании.

Кожные покровы чистые, подкожная жировая клетчатка развита хорошо. Носовое дыхание свободное, язык влажный, гиперсаливация. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, систолический шум на верхушке и во 2-м межреберье слева. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень выступает из-под реберного края на 1,5 см, селезенка не пальпируется.

Половые органы сформированы по мужскому типу правильно. Половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G2 (увеличение мошонки). В мошонке определяются тестикулы объемом 6 мл (каждая) по орхидометру Прадера (до наступления периода полового созревания нормальным считается объем < 4 мл). Психомоторное развитие соответствует возрасту (держит голову, совершает хватательные движения, гулит).

По результатам первичного осмотра состояние ребенка было расценено как проявление мини-пубертата. Исследование уровней половых гормонов при нормальном течении мини-пубертата не рекомендуется. Концентрации гонадотропинов в этот момент обычно повышены, что не позволяет использовать их для исключения различных форм преждевременного полового созревания. Был рекомендован повторный осмотр в возрасте 6 месяцев (в норме к данному возрасту завершается период мини-пубертата).

При повторном осмотре в 6-месячном возрасте зарегистрирована следующая динамика: рост — 70 см (+1,65 SD), масса тела — 10 кг (ИМТ = 20,4 кг/м², +1,80 SD), уменьшение размеров тестикул. Половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G2 (увеличение мошонки). Тестикулы расположены в мошонке, объем левой — 4 мл, правой — 5 мл по орхидометру Прадера. Уменьшение объема тестикул расценено как разрешение мини-пубертата. Дополнительные объемные образования не обнаружены, клинические признаки патологической секреции отсутствовали. Так как прогрессирование полового созревания не наблюдалось, динамика показателей соответствовала феномену мини-пубертата, констатировано отсутствие показаний к применению дополнительных диагностических методов.

Рекомендовано в возрасте 1 года оценить уровни ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола в крови, провести рентгенографию левой кисти, получить повторную консультацию детского эндокринолога по результатам исследований для завершения наблюдения.

При повторном осмотре пациента в возрасте 1 года содержание гормонов в крови соответствовало нормальным

препубертатным значениям: ФСГ — 0,78 мМЕ/мл (в норме — 0,3–4,6 мМЕ/мл), ЛГ — 0,36 мМЕ/мл (в норме — 0,04–3,6 мМЕ/мл), тестостерон — 0,46 нмоль/л (в норме — 0,07–0,87 нмоль/л), кортизол — 226 нмоль/л (в норме — 135–464 нмоль/л). По данным рентгенограммы кистей рук, констатировано появление центров оссификации в головчатой и крючковидной костях, метафизах коротких трубчатых костей, что рассматривается как норма для ребенка в возрасте 1 года; точки преждевременного окостенения не выявлены.

При осмотре рост составил 79 см (+1,93 SD), масса тела — 14 кг (ИМТ = 20,8 кг/м², +2,00 SD), половое развитие по Таннеру: P1 (оволосение отсутствует), G1 (мошонка нормальных размеров). Тестикулы расположены в мошонке, объем каждой — 3 мл по орхидометру Прадера (норма). По результатам повторного осмотра можно утверждать, что период мини-пубертата завершился.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для первых месяцев жизни мальчика характерен феномен мини-пубертата, гормональные и клинические проявления которого рассмотрены выше. В случае сохранения выраженных клинических симптомов мини-пубертата или увеличения объема тестикул у мальчика старше 6 месяцев необходимо провести дифференциальную диагностику и исключить такие патологические состояния, как опухоли гипофиза, гипоталамуса, надпочечников, гонад, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, тестотоксикоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, гипотиреоз и др. [1].

Врожденный гипотиреоз — заболевание щитовидной железы, при котором у ребенка с первых дней жизни снижена секреция тиреоидных гормонов в связи с нарушением на одном из этапов их синтеза. Вследствие гипотиреоза возникают грубые нарушения в развитии ребенка. Одним из клинических проявлений тяжелого манифестного гипотиреоза у мальчиков может быть увеличение тестикул [5]. У нашего пациента мы исключили данный диагноз по результатам неонатального скрининга врожденного гипотиреоза (уровень тиреотропного гормона был в норме), а также по отсутствию клинических признаков задержки психомоторного и физического развития [6].

По данным неонатального скрининга исключили и врожденную дисфункцию коры надпочечников (адреногенитальный синдром) — заболевание, обусловленное в большинстве случаев дефицитом 21-гидроксилазы (ключевого фермента синтеза гормонов коры надпочечников) вследствие мутации в гене *CYP21A2* [7]. По результатам неонатального скрининга уровень 17-гидроксипрогестерона был в норме. Более того, для врожденной дисфункции коры надпочечников (адреногенитального синдрома) в неонатальном периоде типична гиперандрогения надпочечникового, а не гонадного происхождения. В таком случае гонады (тестикулы) не будут увеличены [5].

Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева относится к гонадотропин-независимым формам преждевременного полового созревания. Основной патогенетический механизм данного заболевания — мутация гена белка *Gsα*. Этот белок входит в состав G-протеинового рецепторного комплекса, который располагается на поверхностной мембране клеток Лейдига в тестикулах и осуществляет передачу сигнала от активированного гонадотропинами рецептора к универсальному внутриклеточному посреднику цАМФ. Появление мутации приводит к постоянной активации цАМФ и секреции

тестостерона вне зависимости от присутствия гонадотропных гормонов [1].

Данное заболевание характеризуется триадой симптомов:

1) наличием на коже асимметричных пигментных пятен кофейного цвета с неправильными («географическими») очертаниями, которые имеются с рождения или появляются в течение 1-го года жизни;

2) фиброзно-кистозной дисплазией костей свода черепа и трубчатых костей;

3) различными эндокринными нарушениями, наиболее частым из которых является преждевременное половое созревание [8, 9].

Поскольку указанная патология встречается у мальчиков значительно реже, чем у девочек, а ее признаки по результатам осмотра кожных покровов пациента и наблюдения в динамике отсутствовали (не было пигментных пятен и прогрессирования полового созревания), мы исключили синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева.

Тестотоксикоз тоже относится к гонадотропин-независимым формам преждевременного полового созревания. Причина заболевания — мутации в гене рецептора ЛГ. Изменение структуры рецептора приводит к постоянной активации G-протеинового рецепторного комплекса, стимулирующего работу клеток Лейдига, что вызывает автономную активацию стероидной и фертильной функции яичек без их стимуляции гонадотропными гормонами [8]. Данное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет клинические проявления только у мужчин [10] — незначительное увеличение объема яичек, не соответствующее определяемому уровню тестостерона. Наблюдаются также быстрое увеличение костного возраста и относительно раннее закрытие зон роста, что обуславливает низкий конечный рост больных.

Как и при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, выявляются низкие базальные уровни ФСГ и ЛГ, значительное увеличение содержания тестостерона, которое соответствует нормам для взрослых мужчин. При проведении биопсии яичек обнаруживаются преждевременное созревание клеток Лейдига и явления сперматогенеза [8].

Для исключения этого диагноза необходим семейный анамнез больного, а также проведение гормонального исследования. В представленном случае диагноз исключили на основании результатов наблюдения, так как у мальчика отсутствовали прогрессирование полового созревания, опережение костного возраста и повышение уровня тестостерона в возрасте 1 года.

Увеличенная секреция андрогенов может также развиваться из-за опухолей надпочечников (вирилизующих неоплазий надпочечников) и яичек (аденомы из клеток Лейдига, андробластомы). Для всех перечисленных состояний характерны низкие концентрации ЛГ и ФСГ, так как они приводят к гонадотропин-независимому преждевременному половому созреванию. Данный фактор на фоне прогрессирующего полового созревания может быть основным лабораторным критерием при дифференциальной диагностике [2].

Преждевременное половое созревание у мальчиков может возникать в результате развития опухолей, продуцирующих хорионический гонадотропин человека. К ним относятся опухоли ЦНС, такие как герминома, хорионэпителиома и тератома, опухоли, локализованные вне ЦНС, с эктопической гормональной активностью и развитием паранеопластического синдрома (злокачественная гепато-бластома) [11].

Истинное гонадотропин-зависимое преждевременное половое созревание характеризуется включением всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Отличить феномен мини-пубертата от гонадотропин-зависимого преждевременного полового созревания позволяет наблюдение за пациентом на 1-м году жизни. В отличие от мини-пубертата для всех перечисленных патологических состояний типично прогрессирование полового созревания [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен мини-пубертата рассматривается как физиологическая норма развития половой системы мальчика — необходимый для формирования его фертильности процесс. Алгоритм обследования при подозрении на мини-пубертат

включает осмотр, оценку полового созревания по Таннеру (в том числе оценку размера тестикул с использованием орхидометра Прадера — визуально и пальпаторно), наблюдение в динамике (повторный осмотр с измерением роста и оценкой полового созревания в 6 месяцев). Так как прогрессирование полового созревания в нашем случае не наблюдалось, дополнительные методы обследования не требовались. Гормональное исследование в возрасте 1 года было проведено, чтобы подтвердить завершение периода мини-пубертата.

Однако под маской мини-пубертата способны скрываться различные формы преждевременного полового созревания, что в других случаях может потребовать назначения дополнительных обследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Малиевский О.А., Ширяева Т.Ю. Детская эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 256 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A., Malievskii O.A., Shiryayeva T.Yu. Detskaya endokrinologiya. M.: GEOTAR-Media; 2016. 256 s. (in Russian)]
2. Райгородская Н.Ю. Становление репродуктивной системы и прогноз фертильности мальчиков с врожденной патологией полового развития: Дис. ... д-ра мед. наук. Саратов: изд-во Саратовского ГМУ; 2015. 272 с. [Raygorodskaya N.U. Stanovlenie reproduktivnoy sistemy i prognoz ferti'lnosti mal'chikov s vrozhdennoy patologiyey polovogo razvitiya: Dis. ... d-ra med. nauk. Saratov: izd-vo Saratovskogo GМУ; 2015. 272 s. (in Russian)]
3. Kuiri-Hänninen T., Sankilampi U., Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: minipuberty. *Horm. Res. Paediatr.* 2014; 82(2): 73–80. DOI: 10.1159/000362414
4. Брук Ч.Г.Д., Браун Р.С. Руководство по детской эндокринологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 256 с. [Brook C.G.D., Brown R.S. Rukovodstvo po detskoj endokrinologii. M.: GEOTAR-Media; 2009. 256 s. (in Russian)]
5. Кравец Е.Б. Клинические лекции по детской эндокринологии: учебное пособие. СПб.: ЭЛБИ; 2007. 360 с. [Kravets E.B. Klinicheskie lektzii po detskoj endokrinologii: textbook. SPb.: ELBI; 2007. 360 s. (in Russian)]
6. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б. Врожденный гипотиреоз у детей: неонатальный скрининг, диагностика и лечение. М.: МедЭкспертПресс; 2006. 32 с. [Peterkova V.A., Bezlepkina O.B. Vrozhdennyy gipotireoz u detey: neonatal'nyy skrining, diagnostika i lechenie. M.: MedExpertPress; 2006. 32 s. (in Russian)]
7. Горбунова В.Н., Корженевская М.А. Генетика в клинической практике: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2015. 334 с. [Gorbunova V.N., Korgenevskaya M.A. Genetika v klinicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachei. SPb.: SpetsLit; 2015. 334 s. (in Russian)]
8. Мирский В.Е., Рищук С.В. Заболевания репродуктивной системы у детей и подростков (андрологические аспекты): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2012. 479 с. [Mirskiy V.E., Rischuk S.V. Zabolevaniya reproduktivnoy sistemy u detey i podrostkov (androgicheskije aspekty): rukovodstvo dlya vrachei. SPb.: SpetsLit; 2012. 479 s. (in Russian)]
9. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. М.: Литтерра; 2014. 528 с. [Dedov I.I., Peterkova V.A. Spravochnik detskogo endokrinologa. M.: Litterra; 2014. 528 s. (in Russian)]
10. Карева М.А., Семичева Т.В. Синдром преждевременного полового созревания. В кн.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1112 с. [Kareva M.A., Semicheva T.V. Sindrom prezhdvremennogo polovogo sozrevaniya. V kn.: Dedov I.I., Melnichenko G.A., red. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1112 s. (in Russian)]
11. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учебное пособие. Н. Новгород: изд-во Нижегородской ГМА; 2016. 122 с. [Alekseeva O.P., Mihaylova Z.D. Paraneoplasticheskie sindromy v klinike vnutrennikh bolezney: uchebnoe posobie. N. Novgorod: izd-vo Nizhegorodskoi GMA; 2016. 122 s. (in Russian)]